

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 34556P WOMDabay	WEITERES VORGEHEN		siehe Formblatt PCT/PEA/416
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/000325	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 14.01.2005	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 15.01.2004	
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D239/48, C07D239/54			
Anmelder DEGUSSA AG et al.			
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 4 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>			
Datum der Einreichung des Antrags 08.07.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 03.02.2006		
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Seymour, L Tel. +49 89 2399-8694		



**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/000325

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
 - internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt*):
 - einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

Beschreibung, Seiten

1-11 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-20 eingegangen am 08.07.2005 mit Schreiben vom 08.07.2005

- einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
 - Beschreibung: Seite
 - Ansprüche: Nr.
 - Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigefügten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
 - Beschreibung: Seite
 - Ansprüche: Nr.
 - Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/000325

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
Neuheit (N) Ja: Ansprüche 1-20
Nein: Ansprüche
- Erfinderische Tätigkeit (IS) Ja: Ansprüche 1-20
Nein: Ansprüche
- Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) Ja: Ansprüche: 1-20
Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: EP-A-0 684 236 D2: US-B1-6 552 193

D3: Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2000, 19(1/2), 297-327

2. Der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche ist neu (Artikel 33(2) PCT):

Das in D1 offenbarte Verfahren (vgl. Anspruch 2) zur Synthese von 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin ausgehend von 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin unterscheidet sich von dem vorliegenden Verfahren z.B. dadurch, daß im abschließenden Hydrolyseschritt eine wäßrige Carbonsäure verwendet wird.

Die in D2 und D3 offenbarten Verfahren unterscheiden sich von dem vorliegenden Verfahren dadurch, daß im ersten Schritt kein Formamid sondern ein gelöstes Halomethyleniminminiumsalz (Vilsmeier-Reagens) verwendet wird, wobei das Formamid nicht als mögliches Lösemittel genannt wird (siehe D2, Spalte 5, Zeilen 22-35; D3, Abbildung 6, Schritt a).

3. Die vorliegenden Ansprüche erfüllen die Erfordernisse des PCT in bezug auf erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT):

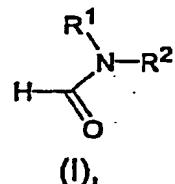
Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe wird in der Bereitstellung eines verbesserten Verfahrens zur Herstellung von 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin aus 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin gesehen (vgl. Beschreibung, Seite 3, Zeilen 5-10).

Dokument D1, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart ein Verfahren zur Synthese von 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin aus 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin. In den Beispielen 1-3 wird Toluol als Lösemittel im Chlorierungsschritt eingesetzt. Obwohl D1 die Möglichkeit erwähnt, auf zusätzliches Lösemittel zu verzichten (siehe Seite 4, Zeilen 54-56), würde der Fachmann nicht erwarten, daß diese Vorgehensweise eine Eintopf-Reaktion und höhere Reinheit des Endprodukts ermöglicht (siehe Beispiele 1-2 und Vergleichsbeispiel 3).

Neuer Anspruchssatz

Ansprüche 1-20

5 1. Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin aus 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin bzw. einem Salz desselben, dadurch gekennzeichnet,
dass
10 a) das 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin bzw. dessen Salz oder tautomere Formen mit einem Chlorierungsmittel und einem Formamid der Formel (I)



wobei

15 R^1 und R^2 unabhängig einen C₁-C₄-Alkylrest bedeuten oder $-\text{R}^1-\text{R}^2-$ für $-(\text{CH}_2)_n-$ mit $n = 4$ bis 6 oder $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ stehen, ohne Zusatz eines Lösemittels bei 50 bis 130 °C umsetzt,

20 b) das Reaktionprodukt aus Stufe a) bei 0 bis 100 °C mit Wasser umsetzt sowie mit einer anorganischen Base auf einen pH-Wert von 1,0 bis 6,0 einstellt
und
25 c) die wässrige Reaktionsmischung aus Stufe b) bei 70 bis 120 °C unter Hydrolyse zu 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidin reagiert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
30 dass als Ausgangsprodukt 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin als Hemisulfat, Hydrochlorid-Monohydrat oder als wasserfreies

- 2 -

Hydrochlorid, bevorzugt wasserfreies 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin-Hydrochlorid als Rohstoff eingesetzt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass als Chlorierungsmittel ein Reagenz mit der Funktionalität eines Säurechlorids eingesetzt wird, bevorzugt Phosgen, Oxalylichlorid, Choromethylen-dimethylammoniumchlorid, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid oder 10 Phosphoroxychlorid, besonders bevorzugt Phosphoroxychlorid.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Amid der Formel (I) in einem vorgelagerten Schritt mit dem 15 Chlorierungsmittel umgesetzt und das 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin erst anschließend portionsweise zugegeben wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet,
dass N,N-Dimethylformamid, N-Formylpyrrolidin, N-Formylpiperidin 20 oder N-Formylmorpholin, bevorzugt N,N-Dimethylformamid eingesetzt wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet,
dass 1,0 bis 5,0 mol Amid der Formel (I) pro mol 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin eingesetzt werden.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet,
dass 3,0 bis 7,0 mol Chlorierungsmittel pro mol 2,5-Diamino-4,6-dihydroxypyrimidin eingesetzt werden.

- 3 -

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet, dass der Reaktionsschritt a) in einem
Temperaturbereich von 70 bis 110 °C erfolgt.

5 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet,
dass im Schritt b) als anorganische Base eine Base verwendet wird,
welche lösliche Chloridsalze bildet, bevorzugt eine oder mehrere
10 Verbindungen, welche aus der Gruppe Natronlauge, Natriumhydroxid,
Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kalilauge, Kaliumhydroxid,
Kaliumcarbonat und Kaliumhydrogencarbonat ausgewählt werden.

15 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9,
dadurch gekennzeichnet,
dass als Base Natronlauge verwendet wird.

20 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass 2 bis 3 mol der anorganischen Base pro mol Chlorierungsmittel
eingesetzt werden.

25 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet,
dass im Schritt b) die partielle Neutralisation bis zu einem pH-Wert von
2,0 bis 5,0, vorzugsweise 3,0 bis 4,0, erfolgt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Reaktionprodukt aus Stufe a) bei 20 bis 60 °C umgesetzt wird.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Hydrolyse im Schritt c) bei einer Temperatur von 70-120 °C,

- 4 -

bevorzugt 80 bis 100 °C erfolgt.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13,
dadurch gekennzeichnet,
dass Schritt c) in Abwesenheit eines Lösemittels erfolgt.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15,
dadurch gekennzeichnet,
dass die beanspruchte Reaktion ohne Isolierung von Zwischen-
10 produkten erfolgt, d.h. als Eintopfreaktion.
17. Verfahren zur Herstellung von Purinderivaten, umfassend die
Verfahrensschritte nach einem der Ansprüche 1 bis 16 und weiterhin
das Umsetzen von 2-Amino-4,6-dichlor-5-formamidopyrimidins zu einem
15 Purinderivat.
18. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen,
umfassend die Verfahrensschritte nach Anspruch 17 und weiterhin das
Umsetzen des Purinderivats zu einem pharmazeutischen Wirkstoff.
20
19. Verfahren nach Anspruch 18, worin der pharmazeutische Wirkstoff ein
antivirales Medikament ist.
20. Verfahren nach Anspruch 19, worin das antivirale Medikament ein
25 Medikament zur Behandlung von AIDS ist.

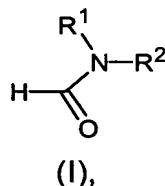
New set of claims

Claims 1-20

1. A process for preparing 2-amino-4,6-dichloro-5-formamidopyrimidine

5 from 2,5-diamino-4,6-dihydroxypyrimidine or a salt thereof,
characterized in that

a) the 2,5-diamino-4,6-dihydroxypyrimidine or salt or tautomeric forms
thereof is reacted with a chlorinating agent and a formamide of the
formula (I)



where

15 R^1 and R^2 are each independently a $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ -alkyl radical, or $-\text{R}^1\text{-R}^2-$ is
 $-(\text{CH}_2)_n-$ where $n =$ from 4 to 6 or $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-}(\text{CH}_2)_2-$, without addition
of a solvent at from 50 to 130°C,

b) the reaction product from stage a) is reacted at from 0 to 100°C with
water and adjusted to a pH of from 1.0 to 6.0 with an inorganic base
and

20

c) the aqueous reaction mixture from stage b) is reacted at from 70 to
120°C with hydrolysis to give 2-amino-4,6-dichloro-5-formamido-
pyrimidine.

25 2. The process as claimed in claim 1,

characterized in that

the starting material used is 2,5-diamino-4,6-dihydroxypyrimidine as the
hemisulfate, hydrochloride monohydrate or as the anhydrous
hydrochloride, preferably anhydrous 2,5-diamino-4,6-dihydroxypyrimidine

30 hydrochloride as the raw material.

3. The process as claimed in claim 1 or 2,
characterized in that
the chlorinating agent used is a reagent having the functionality of an
acid chloride, preferably phosgene, oxalyl chloride, chloromethylene-
5 dimethylammonium chloride, thionyl chloride, sulfonyl chloride,
phosphorus trichloride, phosphorus pentachloride or phosphorus
oxychloride, more preferably phosphorus oxychloride.

4. The process as claimed in one of claims 1 to 3,
10 characterized in that
the amide of the formula (I) is reacted with the chlorinating agent in a
preceding step and the 2,5-diamino-4,6-dihydroxypyrimidine is only then
added in portions.

- 15 5. The process as claimed in one of claims 1 to 4,
characterized in that
N,N-dimethylformamide, N-formylpyrrolidine, N-formylpiperidine or
N-formylmorpholine, preferably N,N-dimethylformamide, is used.

- 20 6. The process as claimed in one of claims 1 to 5,
characterized in that
from 1.0 to 5.0 mol of amide of the formula (I) per mole of 2,5-diamino-
4,6-dihydroxypyrimidine are used.

- 25 7. The process as claimed in one of claims 1 to 6,
characterized in that
from 3.0 to 7.0 mol of chlorinating agent per mole of 2,5-diamino-
4,6-dihydroxypyrimidine are used.

- 30 8. The process as claimed in one of claims 1 to 7,
characterized in that
reaction step a) is effected within a temperature range from 70 to 110°C.

9. The process as claimed in one of claims 1 to 8,
characterized in that

5 the inorganic base used in step b) is a base which forms soluble chloride salts, preferably one or more compounds which are selected from the group of sodium hydroxide solution, sodium hydroxide, sodium carbonate, sodium hydrogencarbonate, potassium hydroxide solution, potassium hydroxide, potassium carbonate and potassium hydrogen-carbonate.

10 10. The process as claimed in one of claims 1 to 9,
characterized in that
the base used is sodium hydroxide solution.

15 11. The process as claimed in one of claims 1 to 10,
characterized in that
from 2 to 3 mol of the inorganic base are used per mole of chlorinating agent.

20 12. The process as claimed in one of claims 1 to 11,
characterized in that
the partial neutralization in step b) is effected up to a pH of from 2.0 to 5.0, preferably from 3.0 to 4.0.

25 13. The process as claimed in one of claims 1 to 12,
characterized in that
the reaction product from stage a) is reacted at from 20 to 60°C.

30 14. The process as claimed in one of claims 1 to 13,
characterized in that
the hydrolysis in step c) is effected at a temperature of 70-120°C, preferably from 80 to 100°C.

15. The process as claimed in one of claims 1 to 13,

characterized in that
step c) is effected in the absence of a solvent.

16. The process as claimed in one of claims 1 to 15,

5 characterized in that

the claimed reaction is effected without isolation of intermediates, i.e. as
a one-pot reaction.

17. A process for preparing purine derivatives, comprising the process steps

10 according to one of claims 1 to 16 and also the conversion of 2-amino-
4,6-dichloro-5-formamidopyrimidine to a purine derivative.

18. A process for preparing active pharmaceutical ingredients, comprising

the process steps according to claim 17 and also the conversion of the
15 purine derivative to an active pharmaceutical ingredient.

19. The process as claimed in claim 18, wherein the active pharmaceutical

ingredient is an antiviral medicament.

20 20. The process according to claim 19, wherein the antiviral medicament is a
medicament for the treatment of AIDS.